

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. Dezember 2004 (02.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/103976 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 233/50**,  
265/08, 235/30, 409/12, 495/04, 413/12, 277/18, 265/18

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/004955

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. Mai 2004 (10.05.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 23 701.1 22. Mai 2003 (22.05.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND  
GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt  
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HEINELT, Uwe**  
[DE/DE]; Mosbacher Strasse 54, 65187 Wiesbaden (DE).  
**LANG, Hans-Jochen** [DE/DE]; Rüdesheimer Strasse 7,  
65719 Hofheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

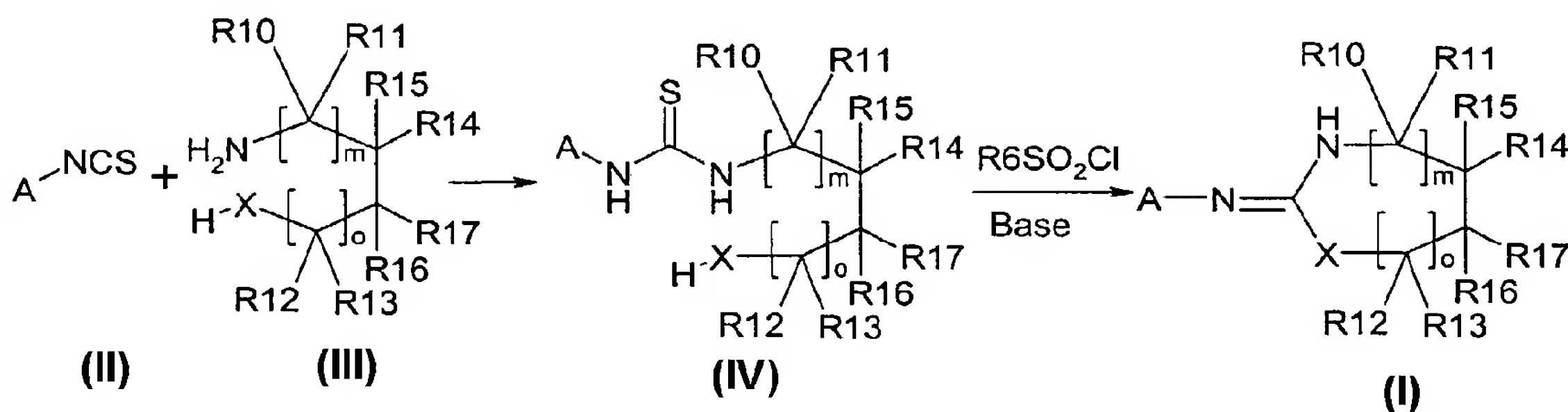
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESISING HETEROCYCLIC COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SYNTHESE HETEROCYCLISCHER VERBINDUNGEN



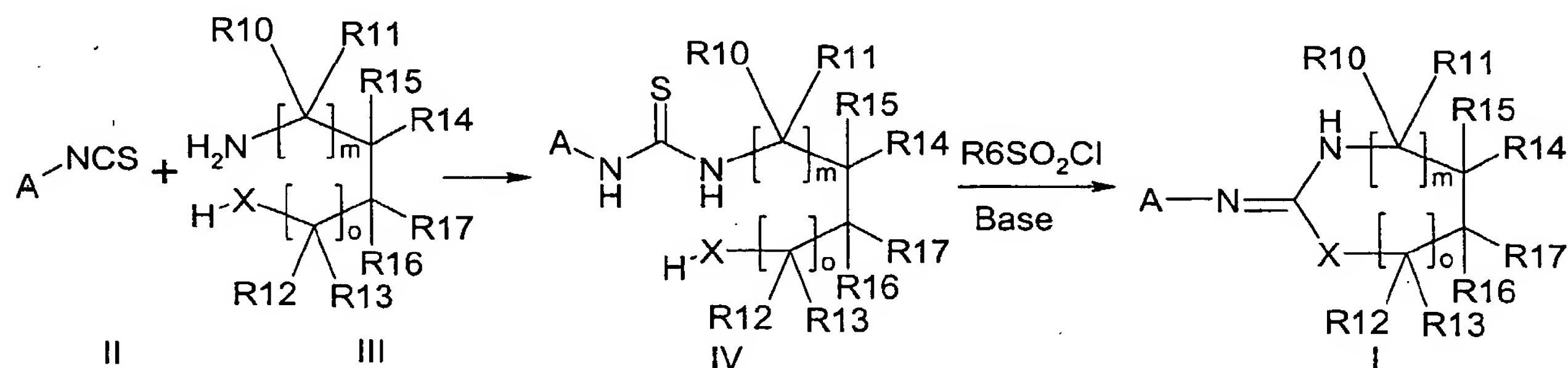
(57) Abstract: The invention relates to a method illustrated in model 1 for synthesising heterocyclic compounds of formula (I). According to said method, isothiocyanate of formula (II) is reacted with the primary amine of formula (III) to obtain thiourea of formula (IV). The thiourea of formula (IV) is then converted into the heterocycle of formula (I) using a base and a sulfonic acid.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der Erfindung ist das in Schema 1 dargestellte Verfahren zur Synthese von heterocyclischen Verbindungen der Formel (I). Dabei wird zunächst das Isothiocyanat der Formel (II) mit dem primären Amin der Formel (III) zum Thioharnstoff der Formel (IV) umgesetzt. Anschliessend wird der Thioharnstoff der Formel (IV) mit einer Base und einem Sulfonsäurechlorid in den Heterocyclus der Formel (I) überführt.

WO 2004/103976 A2

## Verfahren zur Synthese heterocyclischer Verbindungen

Gegenstand der Erfindung ist das in Schema 1 dargestellte Verfahren zur Synthese von heterocyclischen Verbindungen der Formel I.



Schema 1

Dabei wird zunächst das Isothiocyanat der Formel II mit dem primären Amin der Formel III zum Thioharnstoff der Formel IV umgesetzt. Anschließend wird der Thioharnstoff der Formel IV mit einer Base und einem Sulfonsäurechlorid in den Heterocyclus der Formel I überführt.

Der Aufbau heterocyclischer Grundgerüste ist einer der wichtigsten Syntheseschritte in der organischen Chemie. Die resultierenden heterocyclischen Verbindungen sind unter anderem von großer Bedeutung als Zwischenprodukte in der Synthese von Arzneimittelwirkstoffen und Pflanzenschutzmittelwirkstoffen oder auch direkt als solche Wirkstoffe. Weiterhin stellt die heutzutage bei der Herstellung von Screening-Substanzen besonders wichtige rasche Synthese vieler, zum Teil strukturell recht diverser Analoga an die Synthesepipeline hohe Anforderungen. Zentrale Bausteine, die den unmittelbaren Zugang zu einer Vielzahl diverser Heterocyclen unter ähnlichen oder im Idealfall identischen Reaktionsbedingungen erlauben, sind daher besonders wertvoll und vor allem für die Roboter-gestützten Synthesen von großer Bedeutung.

Die Heterocyclensynthese ausgehend von Thioharnstoffen ist seit langem bekannt. Allerdings haben die Methoden Limitierungen in der Substratauswahl oder Nachteile in Reaktionsführung, Aufarbeitung, Nebenproduktabtrennung oder im Preis der

Reagenzien. So lassen sich 1-(2-Hydroxy-ethyl)-3-aryl-thioharnstoffe durch Schwermetall-Derivate wie Quecksilber(II)oxid oder Bleioxid zu Oxazolidin-2-yliden-aryl-aminen cyclisieren (Jen, et al., J. Med. Chem. 1975 (18), 90). Säurekatalyse derselben Edukte liefert die entsprechenden Aryl-thiazolidin-2-yliden-amine (Jen, et al., J. Med. Chem. 1975 (18), 90). Die Verwendung der Schwermetalle ist jedoch nachteilig, da diese im Produkt, sei es auch nur in Spuren, unerwünscht sind. Die säurekatalysierte Umsetzung zum Thiazolidin wiederum verläuft nur bei erhöhter Temperatur und in Gegenwart hoher Säurekonzentrationen zufriedenstellend. Diese drastischen Bedingungen werden von einigen Funktionalitäten wie Estern, Nitrilen oder Ketalen nicht toleriert.

Synthesen ausgehend von 1-(2-Amino-ethyl)-3-aryl-thioharnstoffen zu Imidazolidin-2-yliden-aryl-Derivaten gelingen in Gegenwart von Methyljodid (Synthesis 1974, 41-42) oder Carbodiimid-Derivaten (Synthesis 1977, 864). Nachteilig bei Methyljodid ist die auftretende Konkurrenz-Reaktion an anderen nukleophilen Zentren im Molekül und sein Gefahrenpotenzial bei unbeabsichtigter Freisetzung. Bei Carbodiimid-Derivaten ist die Abtrennung der gebildeten Harnstoffe häufig problematisch und zeitintensiv. Neuere Carbodiimid-Derivate wie EDC (N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid) oder festphasengebundenes DCC- (Dicyclohexylcarbodiimid) sind wiederum in größerer Menge eingesetzt sehr kostenintensiv.

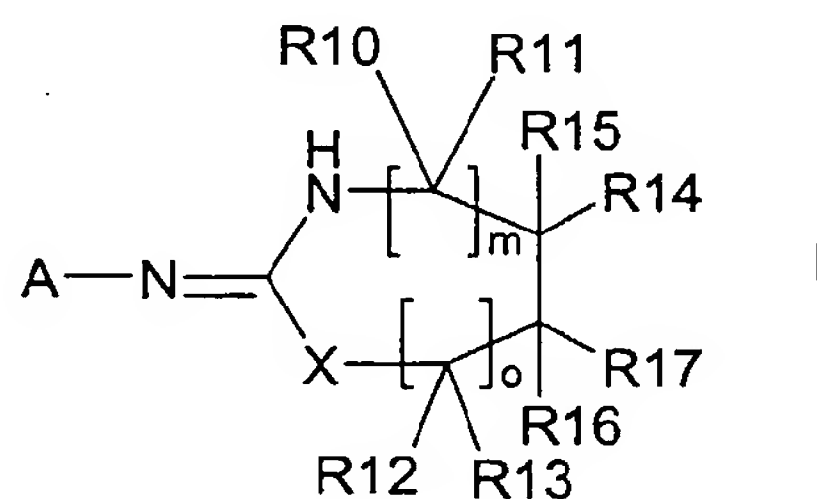
Die Synthese-Methode der vorliegenden Erfindung führt ausgehend von Isothiocyanaten und Aminoalkoholen, Aminomercaptanen und Diaminen über die intermediär gebildeten Thioharnstoffe zu den gewünschten Heterocyclen variabler Ringgröße, indem man die intermediären Derivate in Gegenwart eines Sulfonsäurechlorids und einer Base cyclisiert. Diese Reagenzien sind kostengünstig, gut handhabbar, erfordern keine drastischen Reaktionsbedingungen und ihre Folgeprodukte sind durch einfache Waschungen leicht zu beseitigen, so dass dieses Syntheseverfahren beispielsweise für Umsetzungen im Gramm- und Kilogrammmaßstab geeignet ist. Es ist aber auch für Parallel- und Robotersynthesen, die meist im Milligrammmaßstab durchgeführt werden, insbesondere wegen der

einfachen Reaktionsführung anwendbar. Besonders interessant für diese in der Regel im kleineren Maßstab angewandten Synthesemethoden ist die Verwendung von polymergebundenem Sulfonsäurechlorid, das die Isolierung der Reaktionsprodukte durch apparativ einfache Filtrations- und Verdampfungsschritte ermöglicht.

In der Literatur findet sich eine ähnliche Verfahrensmethode ganz speziell für die Umsetzung von Phenyl- oder Methylisothiocyanaten mit 2-Hydroxyethylaminen zu Oxazolidin- oder Thiazolidin-2-yliden-aminen (Tetrahedron Letters 40 (1999), 8201; Tetrahedron 57 (2001), 7137; Bull. Korean Chem. Soc. 2002 (23), 19).

Überraschend konnte nun gezeigt werden, dass unter diesen Bedingungen nicht nur Fünfringe wie Oxazolidine oder Thiazolidine gebildet werden können, sondern dass Ringgröße und Substitutionsgrad viel flexibler sind und die Synthesemethode nicht auf die Verwendung von 2-Hydroxyethylaminen beschränkt ist. Durch die Beschränkung auf Thioharnstoff-Intermediate, die mindestens einen Arylsubstituenten an einem der Thioharnstoffstickstoffe tragen, erfolgt dabei der Ringschluss sehr selektiv und liefert unter Verlust des Thioharnstoffschwefels im allgemeinen nur ein Cyclisierungsprodukt.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von Heterocyclen der Formel I,



worin bedeuten:

X      Schwefel, Sauerstoff oder NR<sup>5</sup>,

wobei R<sup>5</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl entspricht;

m und o

unabhängig voneinander Null, 1 oder 2;

A Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, die alle mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R11 substituiert sein können,  
wobei R11 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, OH, O(C1-C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

(C1-C4)-Alkyl, (C2-C5)-Alkenyl, (C2-C5)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C4-C8)-Cycloalkenyl,

wobei diese Reste unabhängig voneinander mit (C1-C4)-Alkyl oder (C3-C6)-Cycloalkyl substituiert sein können und  
wobei die Wasserstoffatome der Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl und Cycloalkenyl-Reste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können.

R14, R15, R16 und R17

unabhängig voneinander Wasserstoff, F oder (C1-C4)-Alkyl,  
wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

R14 und R16

zusammen eine Bindung,  
und

R15 und R17

mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen aromatischen Kohlenstoff-Sechsring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff ersetzt sein können, oder einen Thiophenring,

wobei der aromatische Kohlenstoff-Sechsring und der Thiophenring mit 1, 2, 3 oder 4 Resten R7 substituiert sein können,

wobei R7 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, OH, O(C1-C4)-Alkyl und COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist,

wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

R14 und R16

unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C1-C4)-Alkyl,  
wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch  
Fluoratome ersetzt sein können;

und

R15 und R17

mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen gesättigten  
5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Kohlenstoffring, in dem ein oder zwei  
Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch O, S, NH und N(C1-C4)-Alkyl  
ersetzt sein können und der mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Resten R8 substituiert sein  
kann,

wobei R8 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, O(C1-  
C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist, wobei die Wasserstoffatome  
der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

R10, R11, R12 und R13

unabhängig voneinander Wasserstoff, F oder (C1-C4)-Alkyl,  
wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch  
Fluoratome ersetzt sein können;

wobei entweder A oder der aus R15 und R17 gemeinsam gebildete Ring, wobei m Null  
ist, ein aromatisches Ringsystem ist oder beide aromatische Ringsysteme sind;

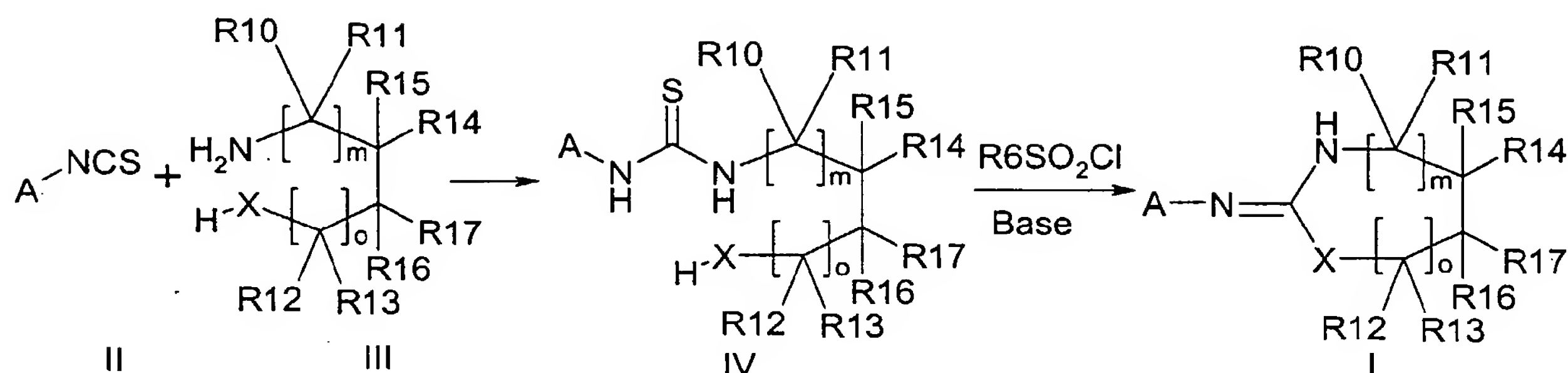
und

wobei Verbindungen ausgenommen sind, bei denen A unsubstituiertes Phenyl oder  
(C1-C4)-Alkyl, X Sauerstoff, R14 und R15 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C1-  
C4)-Alkyl oder Benzyl, R16 und R17 Wasserstoff und m und o Null sind;

und deren Tautomere und deren Salze;

dadurch gekennzeichnet, dass, wie in Schema 1 dargestellt,

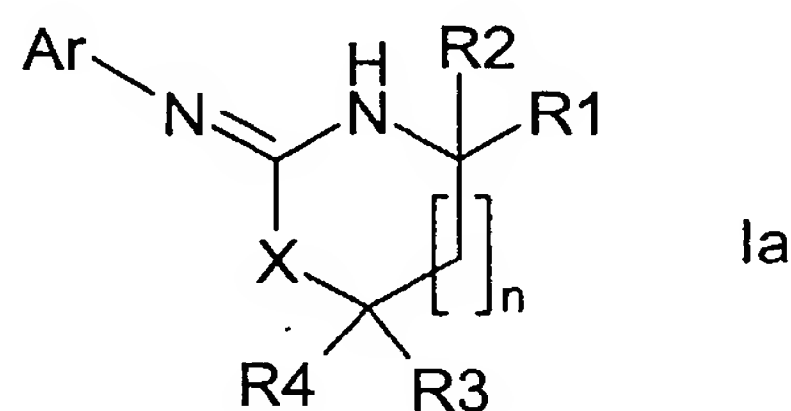




Schema 1

- a) ein Isothiocyanat der Formel II mit einem primären Amin der Formel III zu einem Thioharnstoff der Formel IV umgesetzt wird, und
- b) der Thioharnstoff der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid  $R_6SO_2Cl$  in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel I überführt wird,
- wobei in den Verbindungen der Formeln II, III und IV
- A, X, n, m und R10 bis R17 definiert sind wie in Formel I und
- R6 (C1-C4)-Alkyl, Trifluormethyl oder Phenyl, welches unsubstituiert ist oder substituiert mit Methyl, Trifluormethyl, F, Cl, Br oder einem polymeren Träger;

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Heterocyclen der Formel Ia,



worin bedeuten:

X Schwefel, Sauerstoff oder NR<sub>5</sub>,

wobei R<sub>5</sub> Wasserstoff oder (C1-C4)-Alkyl entspricht;

n Null, 1, 2 oder 3;

Ar Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R<sub>11</sub> substituiert sein können,

wobei R<sub>11</sub> unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, OH, O(C1-C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-

Alkyl gewählt ist und wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander Wasserstoff, F oder (C1-C4)-Alkyl,  
wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

R1 und R3

zusammen eine Bindung,

und

R2 und R4

mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen aromatischen Kohlenstoff-Sechsring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff ersetzt sein können, wobei der aromatische Sechsring mit 1, 2, 3 oder 4 Resten R7 substituiert sein kann,

wobei R7 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, OH, O(C1-C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist und wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei  $n = 0$  ist;

oder

R1 und R3

unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C1-C4)-Alkyl

und

R2 und R4

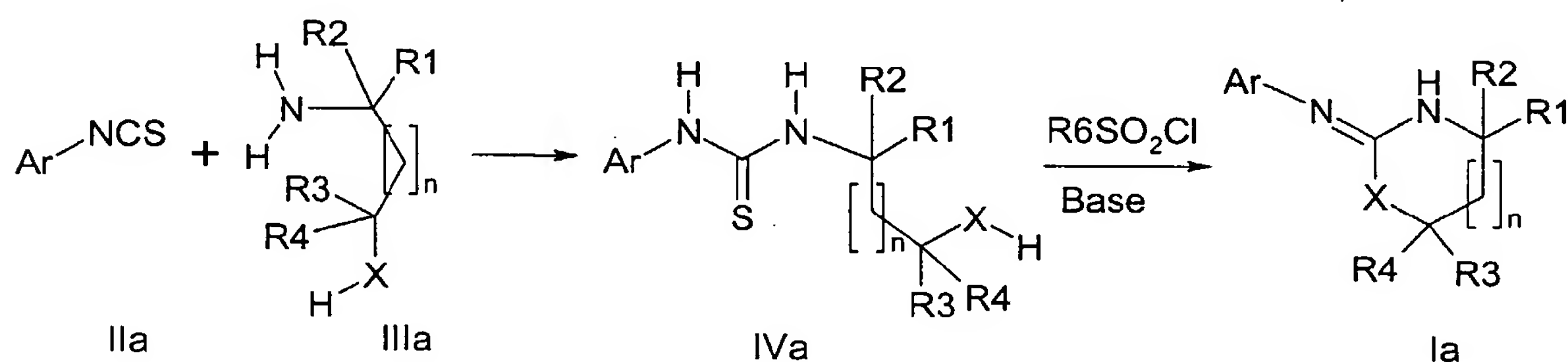
mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen gesättigten 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Kohlenstoffring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome durch O, S, NH und N(C1-C4)-Alkyl ersetzt sein können und der mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Resten R8 substituiert sein kann,

wobei R8 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, O(C1-C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,



wobei  $n = 0$  ist;

wobei Verbindungen ausgenommen sind, bei denen Ar unsubstituiertes Phenyl, X Sauerstoff oder Schwefel, R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C1-C4)-Alkyl oder Benzyl, R3 und R4 Wasserstoff und n Null ist, und deren Tautomere und deren Salze, dadurch gekennzeichnet, dass, wie in Schema 2 dargestellt,



Schema 2

- a) ein aromatisches Isothiocyanat der Formel IIa mit einem primären Amin der Formel IIIa zum Thioharnstoff der Formel IVa umgesetzt wird, und
  - b) der Thioharnstoff der Formel IVa mit einem Sulfonsäurechlorid  $\text{R6SO}_2\text{Cl}$  in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel Ia überführt wird,
- wobei in den Verbindungen der Formeln IIa, IIIa und IVa Ar, X, n und R1 bis R4 definiert sind wie in Formel Ia und R6 Phenyl ist, welches unsubstituiert ist oder substituiert ist mit Methyl, Trifluormethyl, F, Cl oder Br.

Die Verbindungen der Formel Ia sind von den Verbindungen der Formel I umfasst, analog sind die Verbindungen der Formel IIa, IIIa und IVa von den Verbindungen der Formeln II, III und IV umfasst.

Verfahrensschritt a) kann kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen. Die Umsetzung des Isothiocyanats der Formel II mit dem primären Amin der Formel III kann in Gegenwart eines Lösungsmittels bzw. Verdünnungsmittels durchgeführt werden oder ohne Zusatz eines Lösungsmittels. Bevorzugt wird sie in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt. Es können verschiedene Lösungsmittel eingesetzt

werden, zum Beispiel aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Methylenchlorid, Ester wie zum Beispiel Ethylacetat, Alkohole oder Ether. Bevorzugt werden Ether als Lösungsmittel eingesetzt, zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan oder Ethylenglykolether wie Ethylenglykoldimethylether, insbesondere, wenn die Gesamtreaktion als Eintopfreaktion durchgeführt wird. Es können auch Mischungen aus zwei oder mehr Lösungsmitteln eingesetzt werden. Die Temperatur für die Umsetzung im Verfahrensschritt a) beträgt vorzugsweise 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, besonders bevorzugt 20°C bis 60°C, zum Beispiel ungefähr Raumtemperatur. Das Isothiocyanat der Formel II und das primäre Amin der Formel III werden beispielsweise im molaren Verhältnis 1 : 1,1 bis 1 : 0,9 eingesetzt, bevorzugt in etwa äquimolaren Mengen. Es kann jedoch auch ein Überschuss des Amins der Formel III eingesetzt werden, zum Beispiel wenn X NR<sub>5</sub> ist, um Nebenreaktionen zu verhindern.

Verfahrensschritt b) kann kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen. Im allgemeinen wird die Überführung des Thioharnstoffs der Formel IV in die Verbindung der Formel I in Gegenwart eines Lösungsmittel bzw. Verdünnungsmittels durchgeführt. Es können verschiedene Lösungsmittel eingesetzt werden, zum Beispiel Ester oder Ether, bevorzugt Ether wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan oder Ethylenglykolether wie Ethylenglykoldimethylether. Als Lösungsmittel kann beispielsweise auch Wasser verwendet werden. Es können auch Mischungen aus zwei oder mehr Lösungsmitteln eingesetzt werden, zum Beispiel Mischungen aus Wasser und einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln, beispielsweise Mischungen aus Wasser und einem der genannten Ether. Die Umsetzung kann als Einphasenreaktion oder als Zweiphasenreaktion ablaufen. Die Temperatur für die Umsetzung im Verfahrensschritt b) beträgt vorzugsweise 0°C bis 35 °C, besonders bevorzugt ungefähr Raumtemperatur. Der Thioharnstoff der Formel IV und das Sulfonylchlorid R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>Cl werden beispielsweise im molaren Verhältnis 1 : 1,4 bis 1 : 0,9 eingesetzt, bevorzugt im Verhältnis 1:1 bis 1 : 1,2, beispielsweise etwa im Verhältnis 1 : 1,1. Bei Einsatz eines polymergebundenen Sulfonylchlorids kann das Verhältnis bei 1 : 1 bis 1 : 4, bevorzugt 1 : 1,5 bis 2,5 liegen. Das molare Verhältnis des Thioharnstoffs der Formel

IV zur Base beträgt im Verfahrensschritt b) beispielsweise 1 : 4 bis 1 : 1, vorzugsweise im Verhältnis 1 : 3 bis 1 : 2, beispielsweise etwa im Verhältnis 1 : 2,5. Als Base können im Verfahrensschritt b) verschiedene anorganische oder organische Verbindungen eingesetzt werden, zum Beispiel basische Alkalimetallverbindungen oder Erdalkalimetallverbindungen, insbesondere die Metallhydroxide, oder Amine oder Ammoniumhydroxide. Bevorzugt werden basische Natriumverbindungen oder Kaliumverbindungen als Base verwendet, zum Beispiel Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat. Vorteilhaft wird eine wäßrige Lösung von Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid verwendet, zum Beispiel mit einer Hydroxid-Konzentration der Lösung von 0,1 bis 10 molar, bevorzugt etwa 1 molar.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann nach jedem der beiden Verfahrensschritte a) und b) erfolgen. Die Synthese der Verbindungen der Formel I nach dem erfindungsgemäßen Verfahren kann aber auch in einer Eintopf-Reaktion ohne Isolierung des im Schritt a) gebildeten Thioharnstoffs der Formel IV erfolgen und eine Aufarbeitung nur nach dem Ablauf beider Verfahrensschritte durchgeführt werden. Die Aufarbeitung und gegebenenfalls die Reinigung der Produkte erfolgt nach den üblichen Methoden wie Extraktion, Filtration, pH-Trennung, Chromatographie oder Kristallisation und den üblichen Trocknungen.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind käuflich erhältlich oder können nach oder analog zu in der Literatur beschriebenen, dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden. In den Ausgangsverbindungen können auch funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Form von Vorstufen vorliegen und dann in den nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel I in die gewünschten Gruppen überführt werden. Entsprechende Schutzgruppentechniken sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise kann in Verbindungen der Formel III, in denen X für NR<sub>5</sub> steht, die Gruppe NHR<sub>5</sub> in durch eine Acetyl-, Trifluoracetyl- oder Tritylgruppe geschützter Form vorliegen und vor der Durchführung von Verfahrensschritt b) entschützt werden.

X ist bevorzugt NR5 oder Sauerstoff, besonders bevorzugt NR5, ganz besonders bevorzugt NH.

Die Reste A, wenn A aromatisch ist, und Ar sind bevorzugt Phenyl oder ein monocyclischer Heteroaromat, besonders bevorzugt Phenyl oder ein fünfgliedriger Heteroaromat, zum Beispiel Thiophen oder Isoxazol, wobei alle diese Reste unsubstituiert oder substituiert sein können. Substituenten an den aromatischen Resten A und Ar sind bevorzugt unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br und O(C1-C4)-Alkyl, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können. Besonders bevorzugte Substituenten am Rest Ar und aromatischen A sind unabhängig voneinander Methyl, Cl oder Br.

Ist A nicht aromatisch, so ist es bevorzugt (C1-C4)-Alkyl, (C2-C5)-Alkenyl, (C3-C5)-Cycloalkyl, (C4-C8)-Cycloalkenyl, besonders bevorzugt (C1-C4)-Alkyl oder (C3-C5)-Cycloalkyl, wobei die Wasserstoffatome sämtlicher Reste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können. Substituent an den nicht aromatischen Resten A ist bevorzugt (C1-C4)-Alkyl.

n, m und o sind bevorzugt unabhängig voneinander Null oder 1, besonders bevorzugt Null.

Bevorzugt stehen R14, R15, R16 und R17 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff, oder R14 und R16 bilden zusammen eine Bindung und R15 und R17 bilden einen aromatischen Sechsring, bevorzugt einen Benzolring, oder einen Thiophenring, wobei der aromatische Sechsring und der Thiophenring unsubstituiert oder mit 1, 2, 3 oder 4 voneinander unabhängigen Resten R7 substituiert sein kann, oder R14 und R16 stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl und R15 und R17 bilden einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, bevorzugt einen Cyclopentan- oder Cyclohexanring, wobei der Ring mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 voneinander unabhängigen Resten R8 substituiert sein kann.

In Verbindungen der Formel I, III oder IV ist immer entweder A aromatisch oder m ist Null und R15 und R17 bilden mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind einen aromatischen Kohlenstoff-Sechsring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff ersetzt sein können, oder einen Thiophenring, oder sowohl A als auch R15 und R17 mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, bilden beide aromatische Ringsysteme.

Bevorzugt stehen R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff, oder R1 und R3 bilden zusammen eine Bindung und R2 und R4 bilden einen aromatischen Sechsring, bevorzugt einen Benzolring, wobei der aromatische Sechsring unsubstituiert oder mit 1, 2, 3 oder 4 voneinander unabhängigen Resten R7 substituiert sein kann, oder R1 und R3 stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl und R2 und R4 bilden einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, bevorzugt einen Cyclopentan- oder Cyclohexanring, wobei der Ring mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 voneinander unabhängigen Resten R8 substituiert sein kann.

R5 ist bevorzugt Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt Wasserstoff.

R7 ist bevorzugt unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, OH oder O(C1-C4)-Alkyl, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können; besonders bevorzugt sind die Substituenten R7 unabhängig voneinander F, Cl, Methyl, Methoxy, CF<sub>3</sub> oder OH.

R8 ist bevorzugt unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl oder O(C1-C4)-Alkyl, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können.

R10, R11, R12 und R13 sind unabhängig voneinander bevorzugt Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt Wasserstoff.

Bei der Base handelt es sich bevorzugt um eine wässrige Base, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, besonders bevorzugt um eine wässrige Metallhydroxid-Lösung, insbesondere um eine Natriumhydroxid- oder Kaliumhydroxidlösung.

Bei dem Sulfonsäurechlorid  $R_6SO_2Cl$  handelt es sich um unsubstituierte oder substituierte Benzol- oder Alkylsulfonsäurechloride, wobei  $R_6$  bevorzugt Methyl, Phenyl, p-Tolyl oder polymergebundenes Phenyl ist.

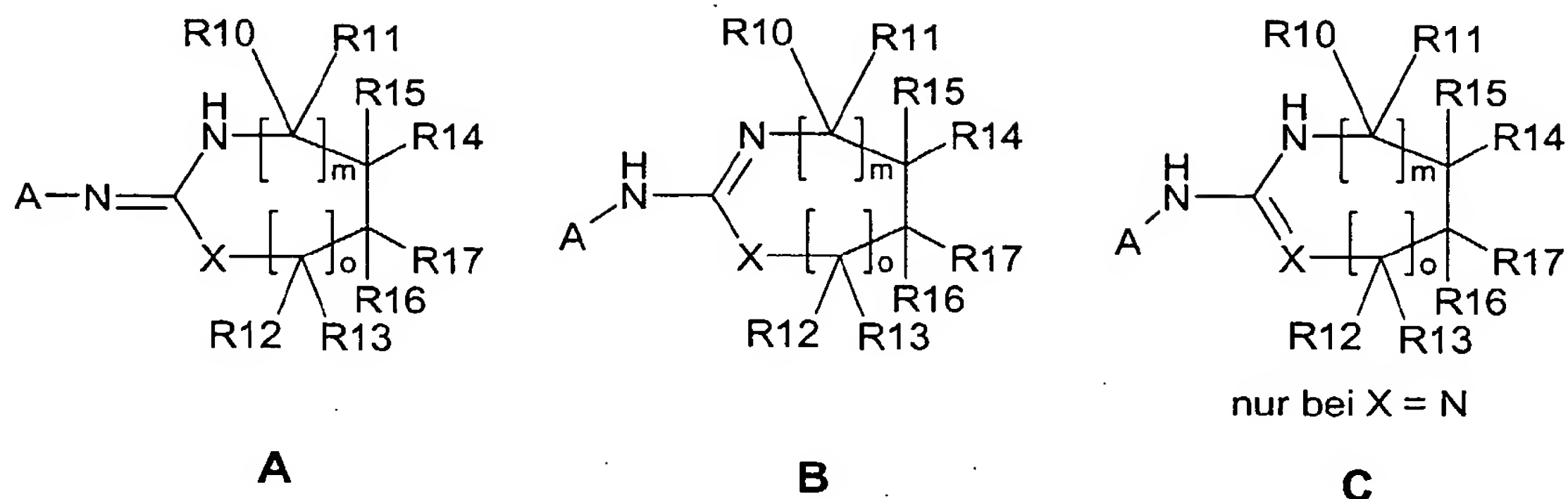
Ein polymergebundenes Sulfonylchlorid ist im Regelfall ein aromatisches Sulfonsäurechlorid, beispielsweise Benzolsulfonsäurechlorid, welches an dem Phenylrest mit einem polymeren Träger, beispielsweise Polystyrol, insbesondere vernetztes Polystyrol, substituiert ist. Beispielsweise kann „sulfonyl chloride polystyrene“ von Novabiochem verwendet werden. Die Benzolsulfonsäure ist hierbei an Copoly(styrol-1%DVB), 100-200 mesh gebunden.

Die Verbindungen der Formel I können in Form ihrer Salze isoliert werden. Diese werden nach den üblichen Methoden durch Umsetzung mit Säuren oder Basen erhalten. Als Säureadditionssalze kommen dabei beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride oder Hydrobromide, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate, Adipinate, Fumarate, Gluconate, Glutamate, Glycerolphosphate, Maleinate, Benzoate, Oxalate und Pamoate und Trifluoracetate in Frage, im Fall der Herstellung von Wirkstoffen bevorzugt physiologisch akzeptable Salze. Enthalten die Verbindungen eine Säuregruppe, können sie Salze mit Basen bilden, beispielsweise Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder Ammoniumsalze, zum Beispiel als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren. Sie können auch als Zwitterion vorliegen.

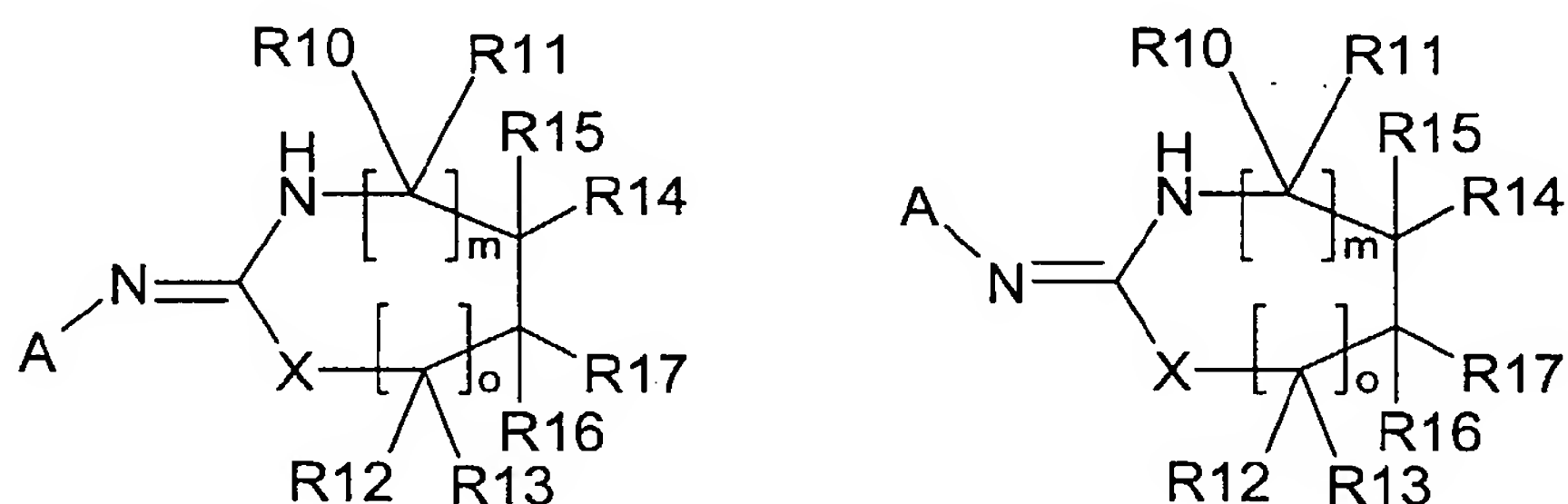
Die Verbindungen der Formel I können weiterhin als Tautomere oder als Gemisch tautomerer Strukturen vorliegen, zum Beispiel als folgende Tautomere:



14



Liegen die Verbindungen der Formel I in der tautomeren Form A vor, so können sie als Doppelbindungsisomere oder als Gemisch doppelbindungsisomerer Strukturen vorliegen.



Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomere, als cis/trans Isomere, als Racemate oder als Gemische derselben in beliebigen Verhältnissen vorliegen.

Wenn m, n oder o = 0 ist, liegt eine direkte Bindung zwischen den beiden jeweils benachbarten Atomen vor.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Fluoralkylresten oder Alkoxyresten. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl (= 1-Methylethyl), n-Butyl, Isobutyl (= 2-Methylpropyl), sec-Butyl (= 1-Methylpropyl) und tert-Butyl (= 1,1-Dimethylethyl). Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl und Isopropyl. In Alkylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5,

6, 7, 8 oder 9, Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Beispiele für solche Fluoralkylreste sind Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl, Heptafluorisopropyl. Substituierte Alkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, beispielsweise mit Fluor, mit Alkyl, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, oder mit Cycloalkyl, zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Alkenylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen, beispielsweise in Fluoralkenylresten. Die Alkenylreste können in unterschiedlichen Positionen ungesättigt und auch mehrfach ungesättigt sein. Beispiele für Alkenylreste sind Ethenyl, n-Prop-1-enyl, n-Prop-2-enyl, Isoprop-1-enyl (= 1-Methylethenyl), n-But-1-enyl, n-But-2-enyl, n-But-3-enyl, n-Buta-1,3-dienyl, Isobut-1-enyl (= 2-Methylprop-1-enyl), Isobut-2-enyl (= 2-Methylprop-2-enyl), sec-But-1-enyl (= 1-Methylprop-1-enyl) und Pentenyl. Bevorzugte Alkenylreste sind Ethenyl, n-Prop-1-enyl, n-Prop-2-enyl, n-But-1-enyl, n-But-2-enyl, n-Pentenyl, n-Pentadienyl, Isopentenyl, tert-Pentenyl und Neopentenyl. In Alkenylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9, Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Substituierte Alkenylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, beispielsweise mit Fluor, mit Alkyl, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, oder mit Cycloalkyl, zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Alkynylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen, beispielsweise in Fluoralkynylresten. Die Alkynylreste können in unterschiedlichen Positionen ungesättigt und auch mehrfach ungesättigt sein. Beispiele für Alkynylreste sind Ethinyl, n-Prop-1-inyl, n-Prop-2-inyl, n-But-1-inyl, n-But-2-inyl, n-But-3-inyl, n-Buta-1,3-diinyl, sec-But-2-inyl (= 1-Methylprop-2-inyl), n-Pentynyl, n-Pentadiinyl, Isopentynyl, tert-Pentynyl und Neopentynyl. Bevorzugte Alkynylreste sind n-Prop-1-inyl, n-Prop-2-inyl, n-But-1-inyl und n-But-2-inyl. In Alkynylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Substituierte Alkynylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, beispielsweise mit Fluor, mit Alkyl, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, oder mit Cycloalkyl, zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Beispiele für Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugte Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. In Cycloalkylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 oder 15 Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Substituierte Cycloalkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, beispielsweise mit Fluor, mit Alkyl, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, oder mit Cycloalkyl, zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Die Cycloalkenylreste können in unterschiedlichen Positionen ungesättigt und auch mehrfach ungesättigt sein. Beispiele für Cycloalkenylreste sind Cyclobut-1-enyl, Cyclobut-2-enyl, Cyclopentenyl, Cyclopentadienyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl. Bevorzugte Cycloalkenylreste sind Cyclopentenyl, Cyclopentadienyl, Cyclohexenyl und Cyclohexadienyl. In Cycloalkenylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13 Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Substituierte Cycloalkenylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, beispielsweise mit Fluor, mit Alkyl, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, oder mit Cycloalkyl, zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

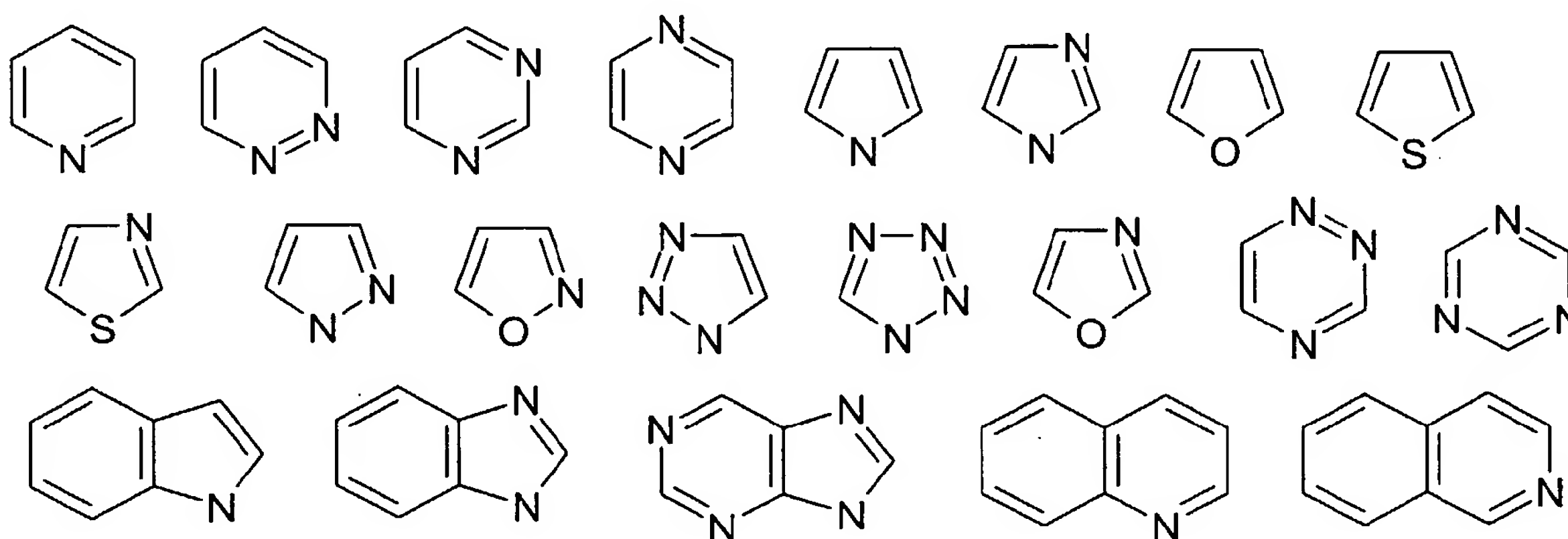
Aromatische Ringsysteme sind Phenyl-, Naphthyl- und Heteroarylreste, und auch aromatische Kohlenstoff-Sechsringe, in denen ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff ersetzt sein können oder Thiophenringe.

Phenylreste können unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach, dreifach, vierfach oder fünffach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Wenn ein Phenylrest substituiert ist, trägt er bevorzugt einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten. In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-

Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position, 2,3,6-Position oder 3,4,5-Position befinden. Naphthylreste können über alle Positionen angebunden sein, zum Beispiel über die 1-Position oder 2-Position. Naphthylreste können ebenfalls unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach, dreifach, vierfach oder fünffach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Wenn ein Naphthylrest substituiert ist, trägt er bevorzugt einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten.

Heteroarylreste sind aromatische Ringverbindungen, in denen 1, 2, 3, oder 4 Ringatome Sauerstoffatome, Schwefelatome oder Stickstoffatome sind, z. B. 1, 2 oder 3 Stickstoffatome, 1 oder 2 Sauerstoffatome, 1 oder 2 Schwefelatome oder eine Kombinationen aus verschiedenen Heteroatomen. Die Heteroarylreste können mono- oder bicyclisch sein. Die Heteroarylreste können über alle Positionen gebunden sein, zum Beispiel über die 1-Position, 2-Position, 3-Position, 4-Position, 5-Position, 6-Position, 7-Position oder 8-Position. Heteroarylreste können unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein.

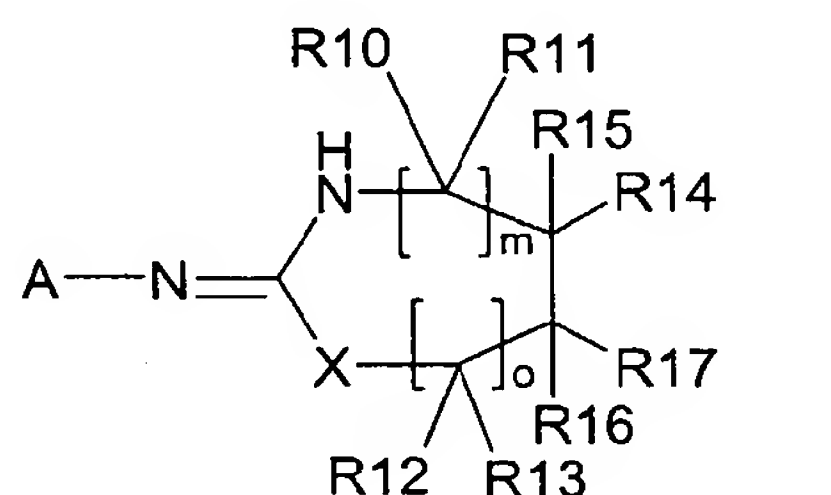
Als Heterarylreste kommen zum Beispiel in Frage:



Bevorzugte Heteroarylreste sind monocyclische aromatische Ringverbindungen, besonders bevorzugt sind fünfgliedrige Heteroarylreste, zum Beispiel Thiophen und Isoxazol.

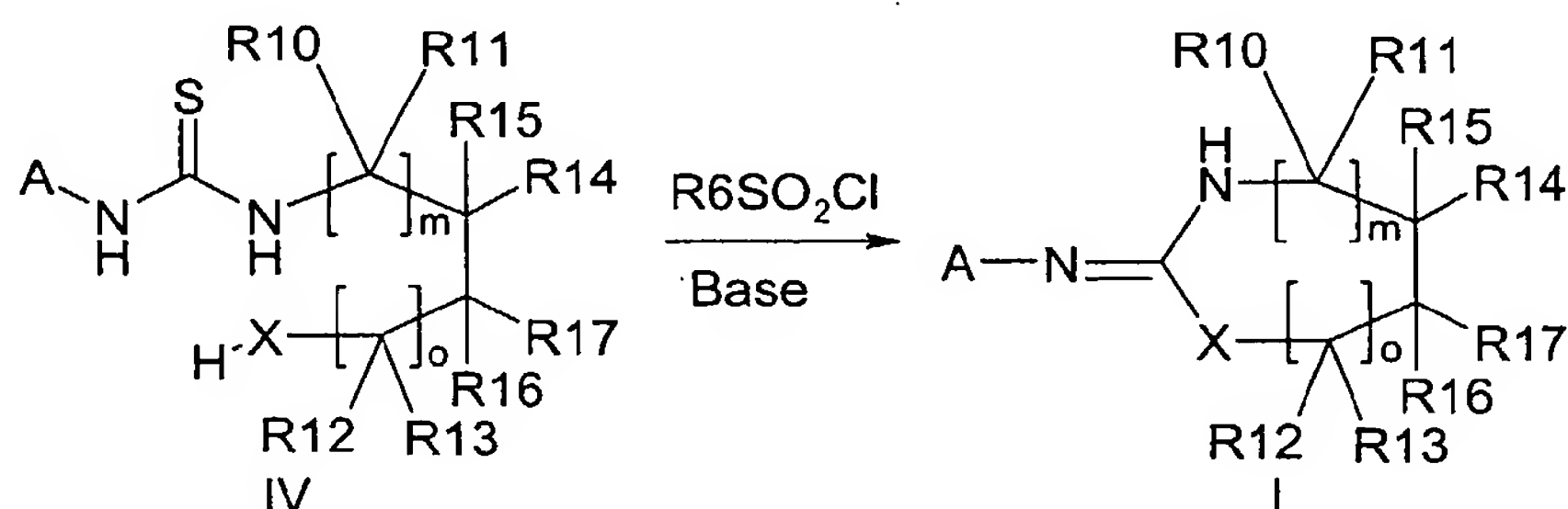
Wenn Gruppen, Substituenten oder Variable mehrfach in den Verbindungen der Formel I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV oder IVa vorkommen können, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und können jeweils gleich oder verschieden sein.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



dadurch gekennzeichnet, dass

ein Thioharnstoff der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid  $R_6SO_2Cl$  in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel I überführt wird,



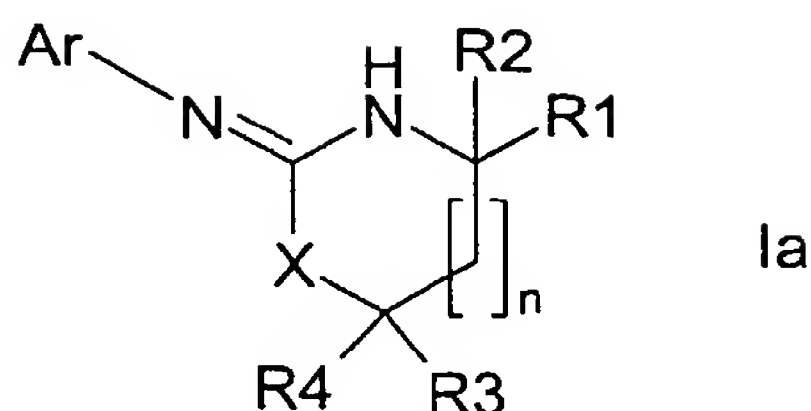
wobei

A, X, o, m, R6 und R10 bis R17 wie für das oben beschriebene Verfahren angegeben definiert sind.

Alle Definitionen und Erläuterungen zu dem oben beschriebenen Verfahren gelten für dieses Verfahren entsprechend.

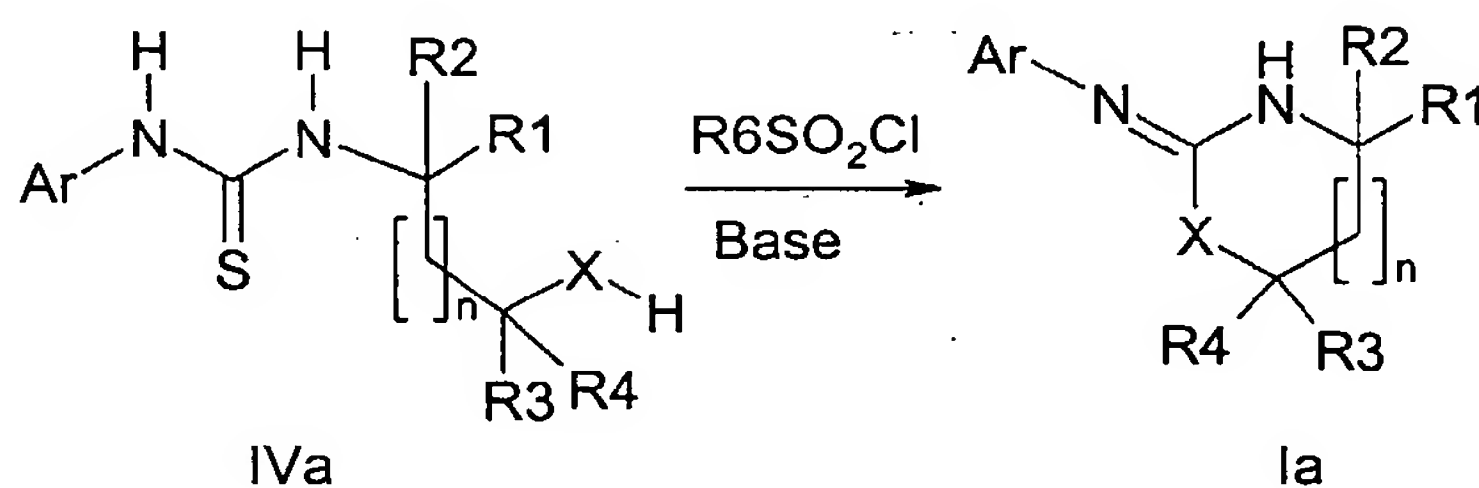
In einer weiteren Ausführungsform ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia,

19



dadurch gekennzeichnet, dass

ein Thioharnstoff der Formel IVa mit einem Sulfonsäurechlorid  $R_6SO_2Cl$  in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel Ia überführt wird,



wobei

Ar, X, n, R1 bis R4 und R6 wie oben beschrieben definiert sind.

Alle Definitionen und Erläuterungen zu dem oben beschriebenen Verfahren gelten für dieses Verfahren entsprechend.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte, zum Beispiel für die Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen wie Clonidin und dessen Analoga, oder sind auch selbst Arzneimittelwirkstoffe. So werden zum Beispiel in den Anmeldungen WO03101984 und WO03053434 Verbindungen beschrieben, die mittels des hier beschriebenen Verfahrens hergestellt werden können, und die sich als NHE Inhibitoren eignen, insbesondere NHE3 Inhibitoren, beispielsweise zur Behandlung von Atemstörungen und des Schnarchens sowie zur Verbesserung des Atemantriebes, oder zur Behandlung von akuten oder chronischen Erkrankungen, die durch ischämische und/oder Reperfusionseignisse oder durch proliferative oder durch fibrotische Ereignisse ausgelöst werden.

Versuchsbeschreibungen und Beispiele:



## Abkürzungen:

abs.	absolut
ESI	Elektrospray-Ionisation
rt	Retentionszeit
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure

Die im Folgenden angegebenen Retentionszeiten (rt) beziehen sich auf LCMS-Messungen mit den folgenden Parametern:

## Analytische Methoden:

## Methode A:

stationäre Phase: Merck Purospher 5 $\mu$  2 x 55 mm  
mobile Phase: 95% H<sub>2</sub>O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril, 3 min; → 95% Acetonitril, 1,5 min; 0,5 ml/min.

## Methode B:

stationäre Phase: Merck Purospher 3 $\mu$  2 x 55 mm  
mobile Phase: 95% H<sub>2</sub>O (0,08% HCOOH) → 95% Acetonitril (0,1% HCOOH), 5 min; → 95% Acetonitril (0,1% HCOOH), 2 min; → 95% H<sub>2</sub>O (0,1% HCOOH), 1 min; 0,45 ml/min.

## Methode C:

stationäre Phase: YMC J'sphere H80, 4 $\mu$ , 2,1x20 mm  
mobile Phase: 96% H<sub>2</sub>O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril, 2 min; → 95% Acetonitril, 0,4 min; 1 ml/min.

## Methode D:

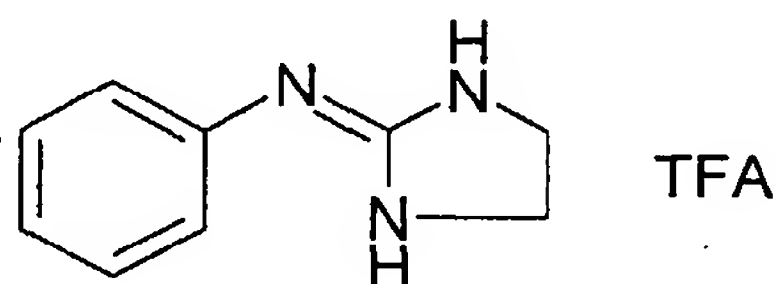
stationäre Phase: YMC J'sphere H80, 4 $\mu$ , 2,1x20 mm  
mobile Phase: 95% H<sub>2</sub>O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril, 2,3 min; → 95% Acetonitril, 1 min; 1 ml/min.

Die präparative HPLC wurde unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

stationäre Phase: Merck Purospher RP18 (10 $\mu$ m) 250 x 25 mm

mobile Phase: 90% H<sub>2</sub>O (0,05% TFA) → 90% Acetonitril, 40 min;  
25 ml/min

Beispiel 1: Imidazolidin-2-yliden-phenyl-amin, Trifluoressigsäuresalz



a) 1-(2-Amino-ethyl)-3-phenyl-thioharnstoff

Zu einer Lösung aus Ethylendiamin (5,56 g) in abs. THF (6 ml) wurde unter Argon eine Lösung aus Phenylisothiocyanat (500 mg) in abs. THF (6 ml) tropfenweise über 20 Minuten zugegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, mit 10 %iger HCl angesäuert und mit Essigester extrahiert. Dann wurde die wässrige Phase mit Kaliumcarbonat basisch gemacht und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Anschließend wurde zwei Mal mit Toluol koevaporiert. Zurück blieben 650 mg des gewünschten Produkts.

LCMS-rt (A): 1,96 min

MS (ESI<sup>+</sup>): 196,2

b) Imidazolidin-2-yliden-phenyl-amin, Trifluoressigsäuresalz

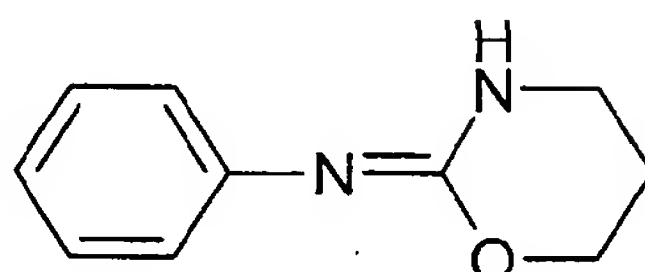
1-(2-Amino-ethyl)-3-phenyl-thioharnstoff (50 mg) wurde unter Argon in THF (1,5 ml) gelöst, mit einer Lösung aus Natriumhydroxid (25,6 mg) in Wasser (0,6 ml) versetzt und innerhalb von fünf Minuten eine Lösung aus p-Toluolsulfonsäurechlorid (53,7 mg) in THF zugetropft. Nach einer halben Stunde Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und sechs Mal mit Ether extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer Chromatographie gereinigt, die Produkt-enthaltenden Fraktionen vereinigt, vom Acetonitril befreit und

gefriergetrocknet. Nach Gefriertrocknung wurden 20 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-rt (A): 1,72 min

MS (ESI+): 162,2

Beispiel 2: [1,3]Oxazinan-2-yliden-phenyl-amin



a) 1-(3-Hydroxy-propyl)-3-phenyl-thioharnstoff

Zu einer Lösung aus 3-Amino-1-propanol (114,5 mg) in abs. THF (2 ml) wurde unter Argon und Rühren eine Lösung aus Phenylisothiocyanat (200 mg) in abs. THF (2 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in wässriger HCl gelöst und mit Ether gewaschen. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Kaliumcarbonat basisch gemacht und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer Chromatographie gereinigt, die Produkt-enthaltenden Fraktionen vereinigt, vom Acetonitril befreit, basisch gestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurden 114 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-rt (B): 1,99 min

MS (ESI+): 211,20

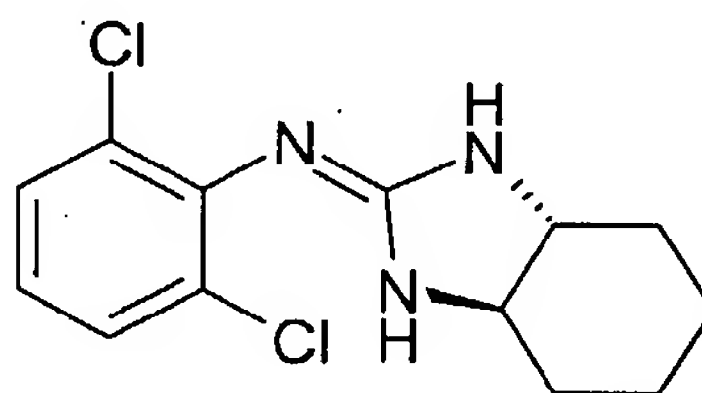
b) [1,3]Oxazinan-2-yliden-phenyl-amin

Zu einer Lösung aus 1-(3-Hydroxy-propyl)-3-phenyl-thioharnstoff (50 mg) und THF (1,5 ml) wurde unter Argon und Rühren eine Lösung aus Natriumhydroxid (23,8 mg) und Wasser (0,6 ml) gegeben. Anschließend wurde über fünfzehn Minuten eine Lösung aus p-Toluolsulfonsäurechlorid (49,9 mg) und THF (0,5 ml) zugetropft. Nach 30

Minuten Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Chromatographie über Kieselgel (anfangs Methylenchlorid/Methanol 50:1, am Ende Methanol/gesättigte Ammoniak-Lösung 100:1) lieferte 27,4 mg des gewünschten Produkts.

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,35-7,18 (4H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 4,29 (2H, t), 3,43 (2H, t), 1,96 (2H, q)

Beispiel 3: (2,6-Dichlor-phenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin



a) 1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(2,6-dichlor-phenyl)-thioharnstoff

Zu einer Lösung aus trans-1,2-Diaminocyclohexan (139,9 mg) und abs. THF (3 ml) wurde über eine halbe Stunde langsam eine Lösung aus 1,3-Dichlor-2-isothiocyanatobenzol (100 mg) und abs. THF (3 ml) getropft. Die Lösung wurde noch 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, mit Salzsäure angesäuert und einmal mit Ethylacetat extrahiert. Danach wurde mit Kaliumcarbonat basisch gemacht und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurden 128 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-rt (B): 1,88 min

MS (ESI<sup>+</sup>): 318,20

b) : (2,6-Dichlor-phenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin

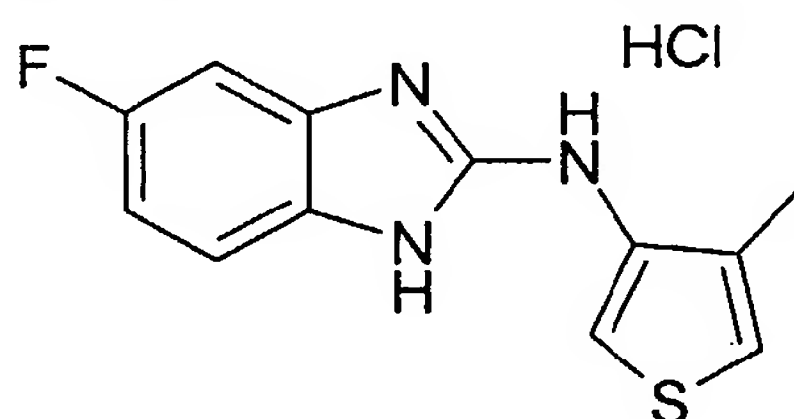
Zu einer Lösung aus 1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(2,6-dichlor-phenyl)-thioharnstoff (50 mg) und THF (1,5 ml) wurde unter Argon eine Lösung aus Natriumhydroxid (15,7 mg) und Wasser (0,6 ml) gegeben. Anschließend wurde über fünfzehn Minuten eine Lösung aus p-Toluolsulfonsäurechlorid (32,9 mg) und THF (0,5 ml) zugetropft. Nach

60 Minuten Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurden 44 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-rt (B): 1,95 min

MS (ESI+): 284,20

Beispiel 4: (5-Fluor-1H-benzoimidazol-2-yl)-(4-methyl-thiophen-3-yl)-amin Hydrochlorid



a) 1-(2-Amino-5-fluor-phenyl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thioharnstoff und 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thioharnstoff

4-Fluor-o-phenylen-diamin (1,5 g) wurde in abs. THF (25 ml) gelöst und unter Rühren 3-Isothiocyanato-4-methyl-thiophen (1,8 g), gelöst in abs. THF (25 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde noch etwas 3-Isothiocyanato-4-methyl-thiophen zugegeben und eine weitere Stunde gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das THF abgezogen, der Rückstand in Ethanol gelöst, Kohle zugesetzt, zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Aus dem Filtrat wurde nach Abkühlen 1,8 g des gewünschten Produkts mit Ether ausgefällt.

b) (5-Fluor-1H-benzoimidazol-2-yl)-(4-methyl-thiophen-3-yl)-amin Hydrochlorid

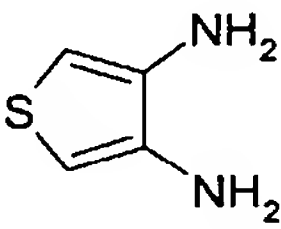
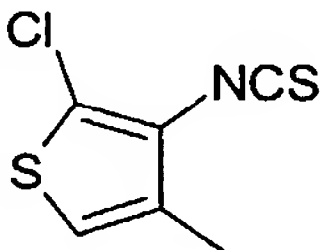
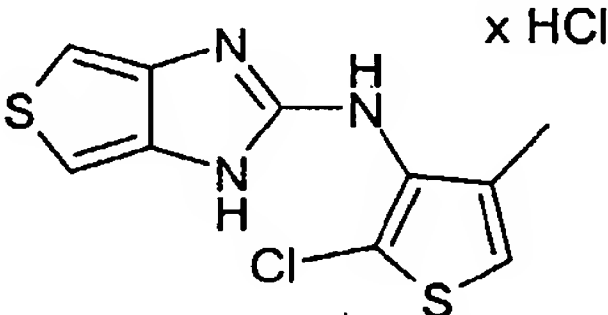
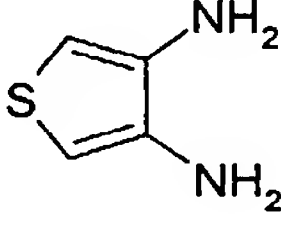
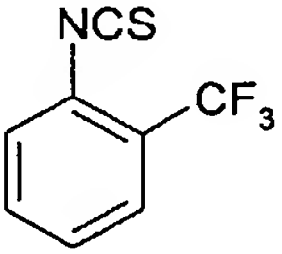
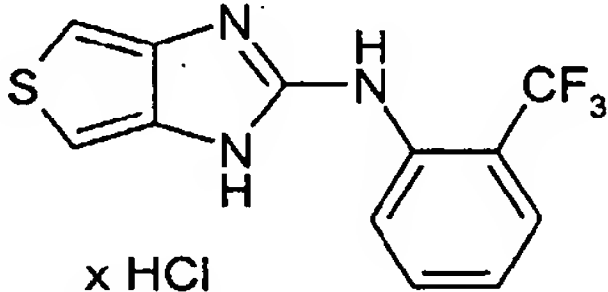
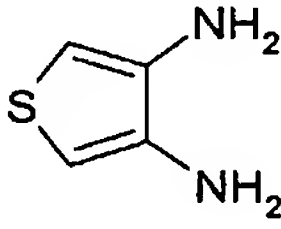
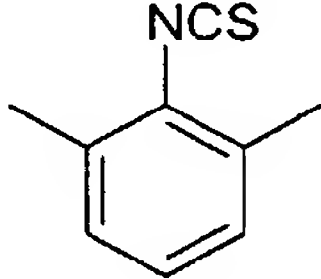
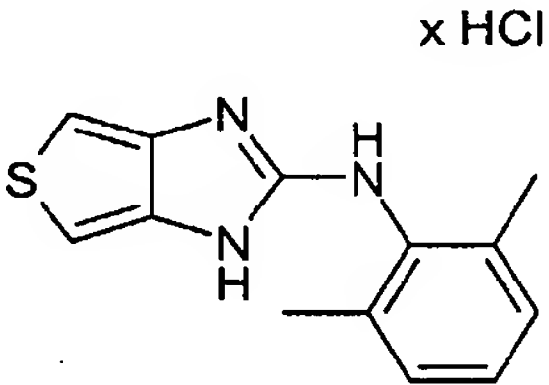
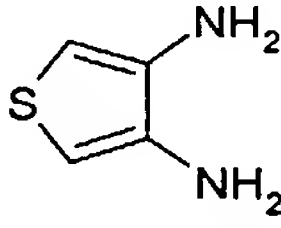
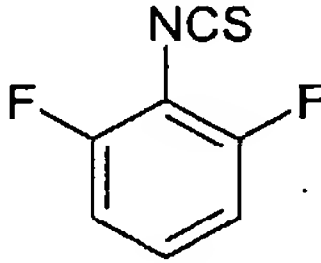
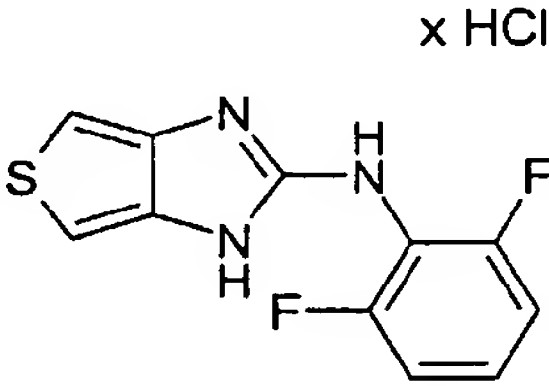
Das Gemisch aus 1-(2-Amino-5-fluor-phenyl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thioharnstoff und 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thioharnstoff (1,75 g) wurde in THF (50 ml) gelöst und mit einer Lösung aus Natriumhydroxid (0,622 g) und Wasser (15 ml) versetzt. Innerhalb von 5 min. wurde eine Lösung aus p-Toluolsulfonäurechlorid (1,304 g) und THF (10 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegossen und die Wasserphase drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in Essigester gelöst und mit ätherischer HCl auf pH

2 gestellt. Durch Zugabe von Ether wurde das Produkt ausgefällt. Nach Trocknen wurden 750 mg des gewünschten Produkts erhalten.

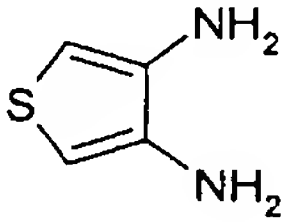
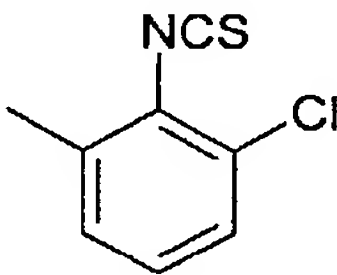
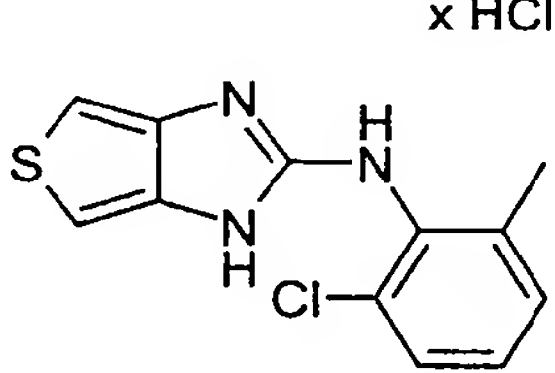
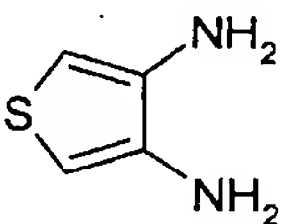
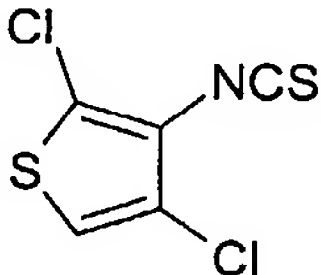
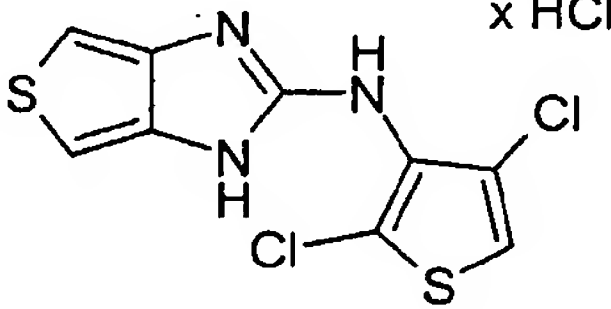
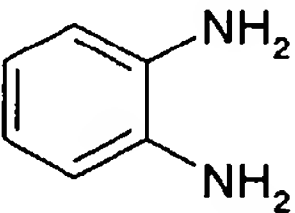
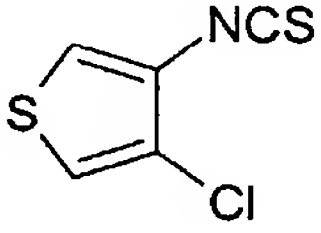
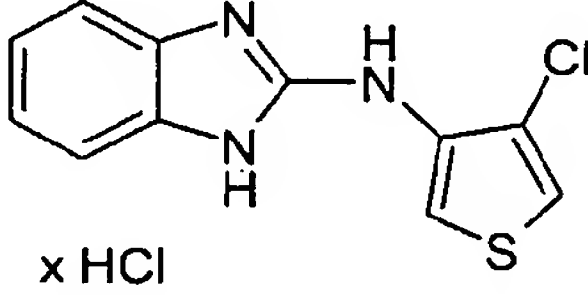
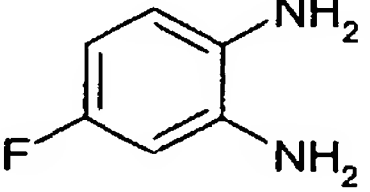
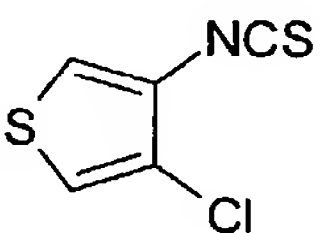
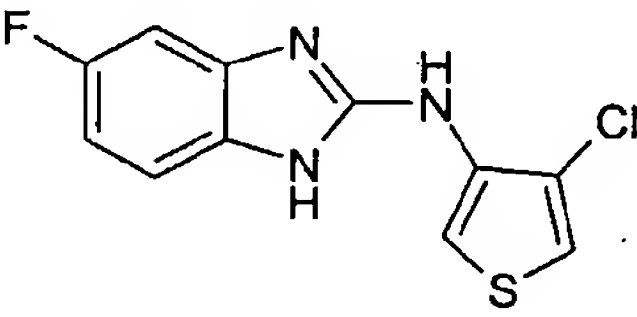
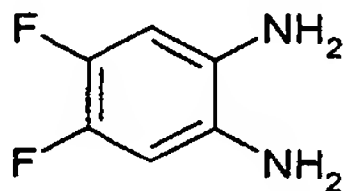
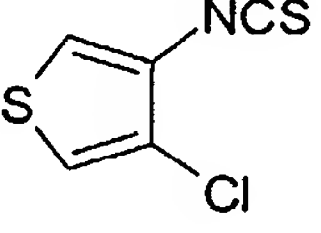
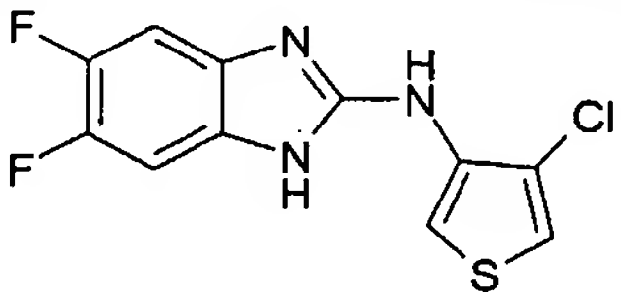
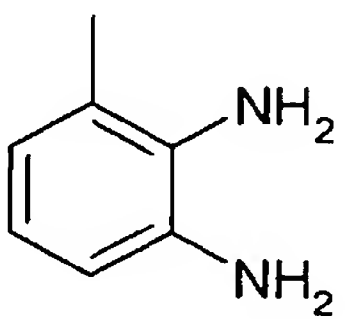
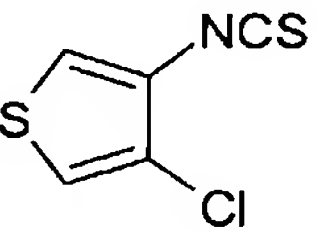
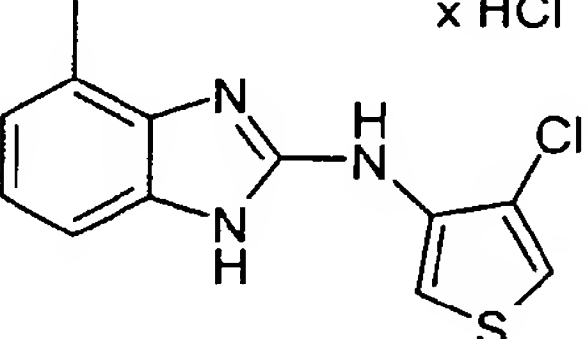
LCMS-rt (B): 1,48 min

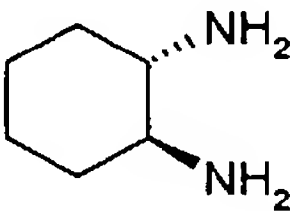
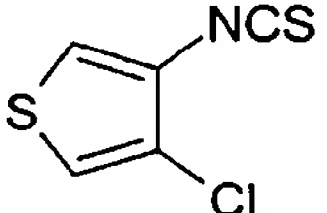
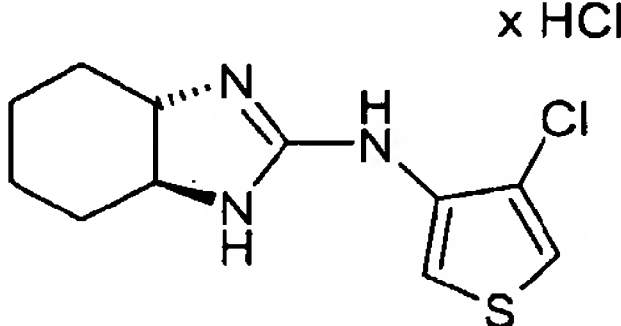
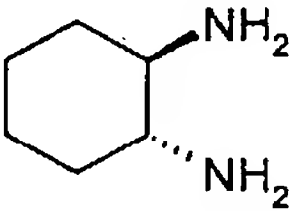
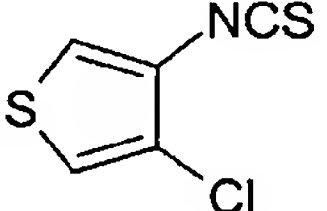
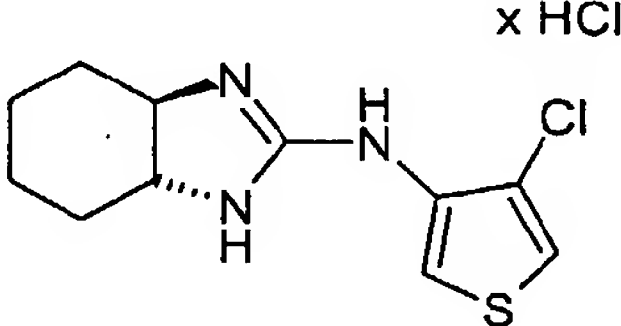
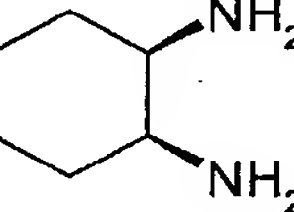
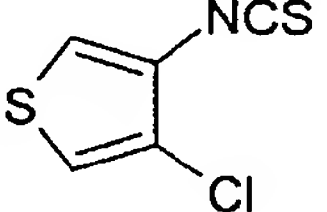
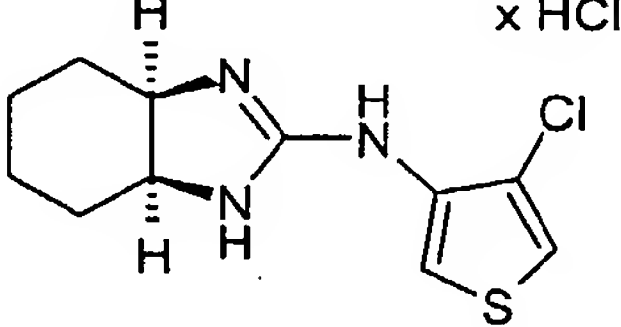
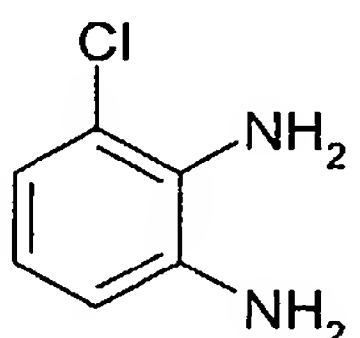
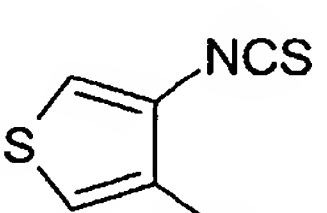
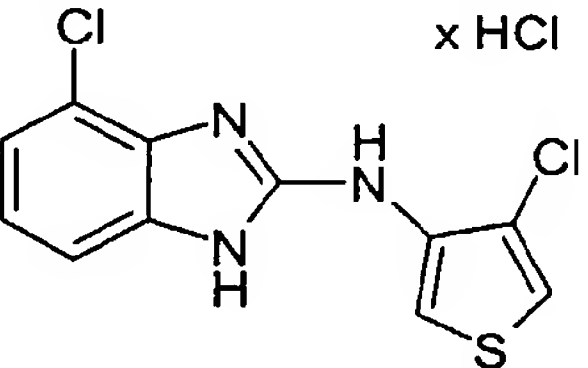
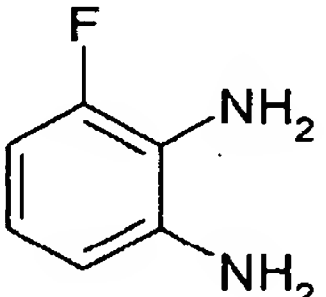
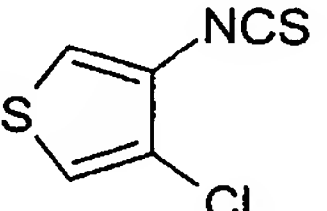
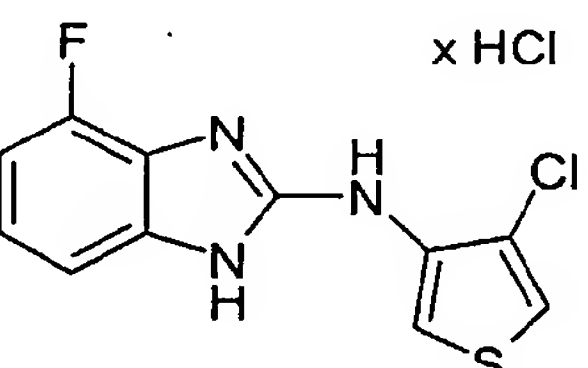
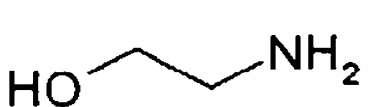
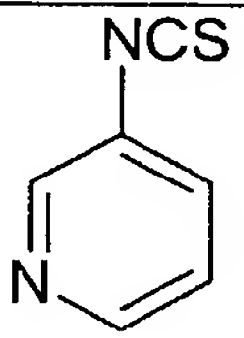
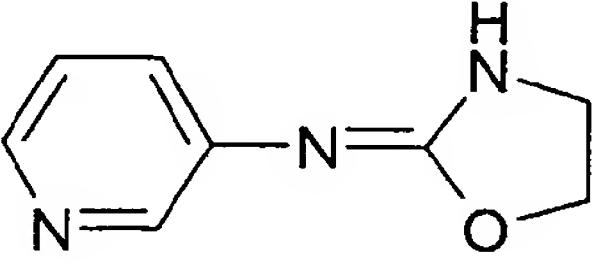
MS (ESI<sup>+</sup>): 248,11

Ausgehend von käuflichen oder bekannten Ausgangsmaterialien wurden folgende Verbindungen analog zu obigen Beispielen hergestellt:

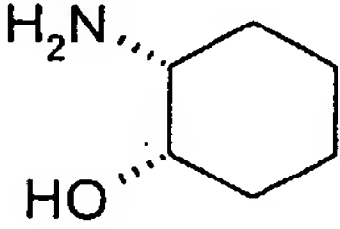
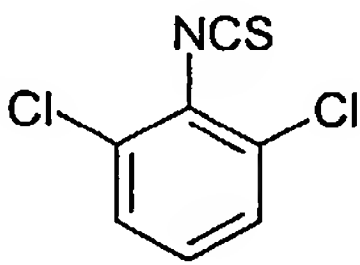
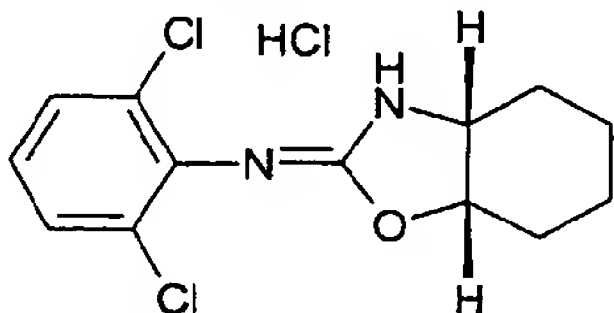
Bei- spiel	Amin	Isothio- cyanat	Produkt	Fp [°C]	LCMS rt [min]	MS (ESI <sup>+</sup> , M+H <sup>+</sup> )
5				>300		
6				194- 196		
7				>310		
8				296		



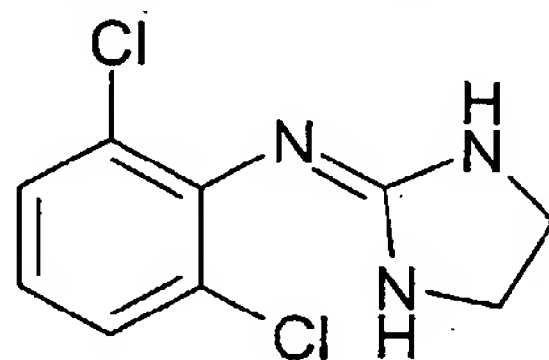
Bei- spiel	Amin	Isothio- cyanat	Produkt	Fp [°C]	LCMS rt [min]	MS (ESI <sup>+</sup> , M+H <sup>+</sup> )
9			 x HCl	>310		
10			 x HCl	>300		
11			 x HCl	256- 260		
12					0,90 (C)	268,0
13					0,95 (C)	286,0
14			 x HCl	325- 327		

Bei- spiel	Amin	Isothio- cyanat	Produkt	Fp [°C]	LCMS rt [min]	MS (ESI <sup>+</sup> , M+H <sup>+</sup> )
15			 x HCl	196- 200		
16			 x HCl	240- 244		
17			 x HCl	228- 231		
18			 x HCl	276- 280		
19			 x HCl		0,89 (C)	268,0
20					0,14 (C)	164,1

Bei- spiel	Amin	Isothio- cyanat	Produkt	Fp [°C]	LCMS rt [min]	MS (ESI <sup>+</sup> , M+H <sup>+</sup> )
21					0,20 (C)	192,1
22					0,64 (C)	179,1
23					0,71 (C)	177,1
24					1,07 (C)	299,4
25					1,04 (C)	299,3
26					1,83 (D)	271,3
27					1,83 (D)	285,3

Bei- spiel	Amin	Isothio- cyanat	Produkt	Fp [°C]	LCMS rt [min]	MS (ESI <sup>+</sup> , M+H <sup>+</sup> )
28					1,76 (D)	285,3

Beispiel 29 : (2,6-Dichlorphenyl)-imidazolidin-2-yliden-amin



a) 1-(2-Amino-ethyl)-3-(2,6-dichlorphenyl)-thioharnstoff

Zu einer Lösung aus Ethylendiamin (3,68 g) und abs. THF (4 ml) wurde unter Argon eine Lösung aus 2,6-Dichlorphenylisothiocyanat (500 mg) und THF (5 ml) in 20 Minuten getropft. Nach weiteren 30 min Rühren wurde das Gemisch auf Wasser gegeben, mit 10 %-iger HCl angesäuert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung basisch gestellt und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zweimal mit Toluol koevaporiert. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde das gewünschte Produkt als weißer Feststoff erhalten (532 mg).

LCMS-rt (C): 0,719 min

MS (ESI<sup>+</sup>): 264,0

b) (2,6-Dichlorphenyl)-imidazolidin-2-yliden-amin

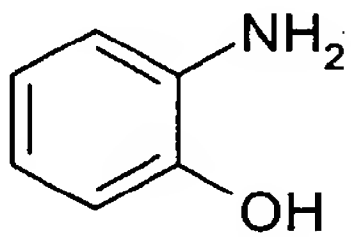
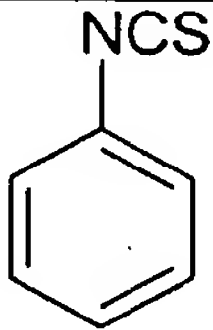
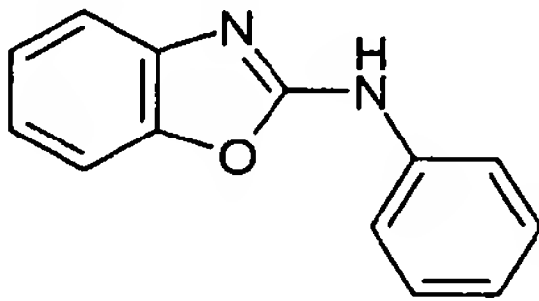
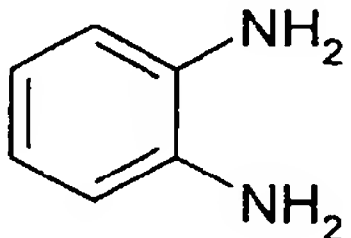
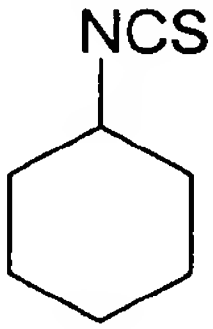
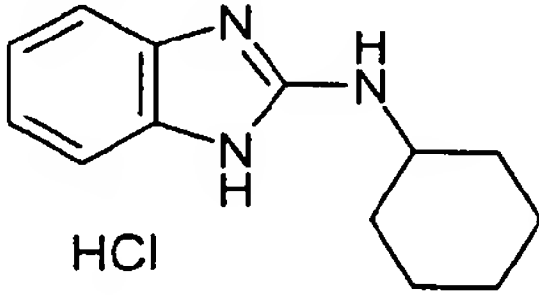
1-(2-Amino-ethyl)-3-(2,6-dichlorophenyl)-thioharnstoff (200 mg) wurde unter Argon in THF (4 ml) gelöst, mit einer Lösung aus Natriumhydroxid (102 mg) in Wasser (2 ml) versetzt und dann in fünf Minuten eine Aufschlämmung aus polystyrolgebundenem Toluolsulfonsäurechlorid (457 mg, 2,9 mmol/g) in THF (4 ml) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurden weiteres polystyrolgebundenes

Toluolsulfonsäurechlorid (65 mg in 2 ml THF) zugegeben, nach einer weiteren Stunde gefolgt von weiterem Säurechlorid (124 mg in 2 ml THF). Nach Stehen über Nacht wurde der Reaktionsansatz filtriert, das Harz zweimal in Dichlormethan aufgeschlämmt und die vereinigten Phasen zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser/Dichlormethan aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 104 mg der Titelverbindung erhalten.

LCMS-rt (C): 0,65 min

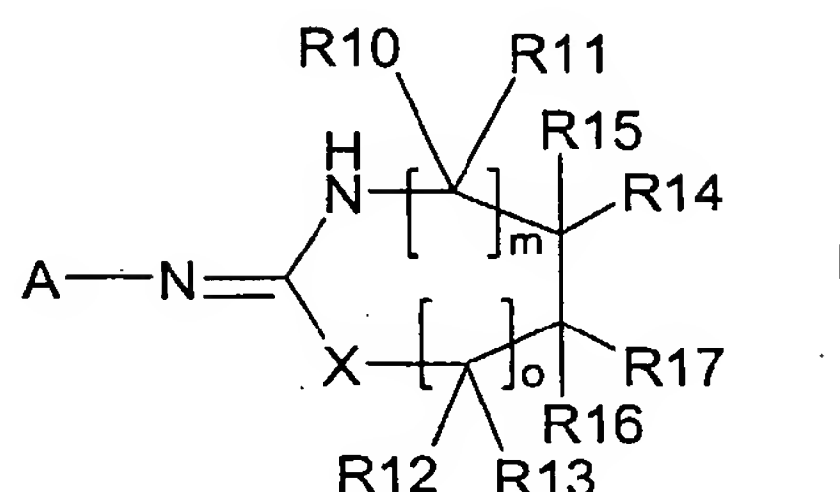
MS (ESI<sup>+</sup>): 230,1

Analog zu Beispiel 29 wurden folgende Verbindungen erhalten:

Bei- spiel	Amin	Isothio- cyanat	Produkt	LCMS rt [min]	MS (ES <sup>+</sup> , M+H <sup>+</sup> )
30				1,42 (C)	211,1
31				0,95 (C)	216,1

## Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung von Heterocyclen der Formel I,



worin bedeuten:

X Schwefel, Sauerstoff oder NR<sub>5</sub>,

wobei R<sub>5</sub> Wasserstoff oder (C1-C4)-Alkyl entspricht;

m und o

unabhängig voneinander Null, 1 oder 2;

A Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, die alle mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R<sub>11</sub> substituiert sein können,

wobei R<sub>11</sub> unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, OH, O(C1-C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

(C1-C4)-Alkyl, (C2-C5)-Alkenyl, (C2-C5)-Alkinyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C4-C8)-Cycloalkenyl,

wobei diese Reste unabhängig voneinander mit (C1-C4)-Alkyl oder (C3-C6)-Cycloalkyl substituiert sein können und  
wobei die Wasserstoffatome der Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl und Cycloalkenyl-Reste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können.

R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> und R<sub>17</sub>

unabhängig voneinander Wasserstoff, F oder (C1-C4)-Alkyl,



wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

R14 und R16

zusammen eine Bindung,  
und

R15 und R17

mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen aromatischen Kohlenstoff-Sechsring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff ersetzt sein können, oder einen Thiophenring,

wobei der aromatische Kohlenstoff-Sechsring und der Thiophenring mit 1, 2, 3 oder 4 Resten R7 substituiert sein können,

wobei R7 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, OH, O(C1-C4)-Alkyl und COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist,

wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

R14 und R16

unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C1-C4)-Alkyl,

wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

und

R15 und R17

mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen gesättigten 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Kohlenstoffring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch O, S, NH und N(C1-C4)-Alkyl ersetzt sein können und der mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Resten R8 substituiert sein kann,

wobei R8 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, O(C1-C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

R10, R11, R12 und R13

unabhängig voneinander Wasserstoff, F oder (C1-C4)-Alkyl,

wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch

Fluoratome ersetzt sein können;

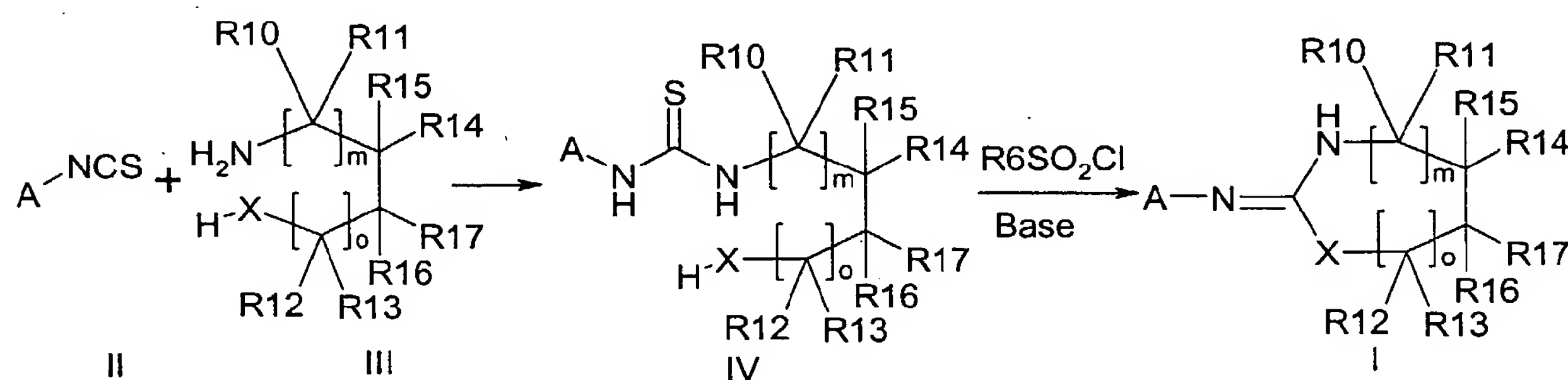
wobei entweder A oder der aus R15 und R17 gemeinsam gebildete Ring, wobei m Null ist, ein aromatisches Ringsystem ist oder beide aromatischen Ringsysteme sind;

und

wobei Verbindungen ausgenommen sind, bei denen A unsubstituiertes Phenyl oder (C1-C4)-Alkyl, X Sauerstoff, R14 und R15 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C1-C4)-Alkyl oder Benzyl, R16 und R17 Wasserstoff und m und o Null sind;

und deren Tautomere und deren Salze;

dadurch gekennzeichnet, dass



a) ein Isothiocyanat der Formel II mit einem primären Amin der Formel III zu einem Thioharnstoff der Formel IV umgesetzt wird, und

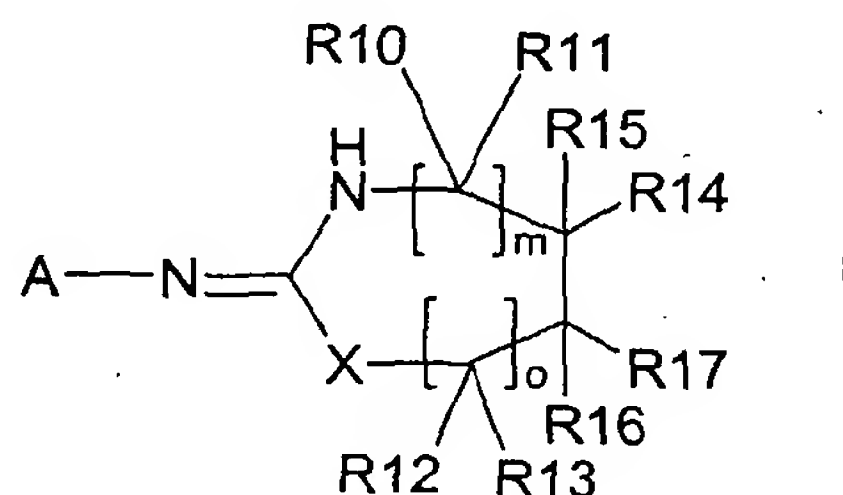
b) der Thioharnstoff der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid R6SO<sub>2</sub>Cl in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel I überführt wird, wobei in den Verbindungen der Formeln II, III und IV

A, X, n, m und R10 bis R17 definiert sind wie in Formel I und

R6 (C1-C4)-Alkyl, Trifluormethyl oder Phenyl, welches unsubstituiert ist oder substituiert mit Methyl, Trifluormethyl, F, Cl, Br oder einem polymeren Träger;

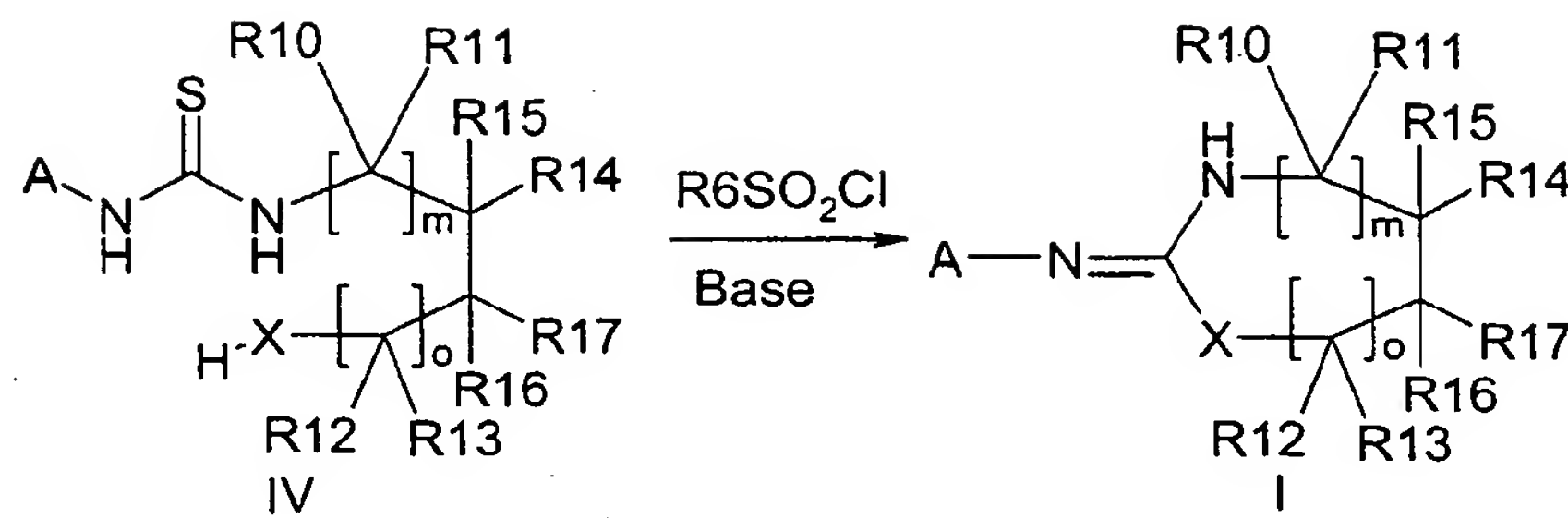
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Reaktion als Eintopfreaktion durchgeführt wird.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 und/oder 2, wobei die Schritte a) und b) unabhängig voneinander kontinuierlich oder diskontinuierlich geführt werden.
4. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin X Sauerstoff oder NR5 ist.
5. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, worin X NR5 ist.
6. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, worin A Phenyl, Thienyl oder Isoxazolyl ist, die wie in Anspruch 1 angegeben substituiert sein können.
7. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, worin R6 Phenyl oder p-Methylphenyl ist.
8. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, worin die im Schritt b) eingesetzte Base Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid ist.
9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I definiert wie in Anspruch 1,



dadurch gekennzeichnet, dass  
 ein Thioharnstoff der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid  $R_6SO_2Cl$  in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel I überführt wird,

35



wobei

A, X, o, m, R6 und R10 bis R17 wie in Anspruch 1 definiert sind.